Aus dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. Dietrich

Rückbildungs- und Heilungsvorgänge in Knochenmetastasen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von
Helmut Goerlich
aus Reutlingen-Württ.

1938

Buchdruckerei Bölzle, Tübingen, Marktgasse 10

Dekan: Professor Dr. Usadel.

Berichterstatter: Professor Dr. Dietrich.

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät
der Universität Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549610_0132

Rückbildungs- und Heilungsvorgänge in Knochenmetastasen.

Die vorliegende Arbeit berichtet über einen Fall einer osteoplastischen Karzinose des Skeletts, der im wesentlichen zeigen soll, daß bei solchen Tochtergeschwülsten Rückbildungs- und Heilungsvorgänge möglich sind.

Über Vorgänge der Selbstausheilung von Primär- und Tochtergeschwülsten ist im allgemeinen nur wenig bekannt, da sie nur selten beobachtet wurden und deshalb nur wenig beschrieben sind. Man unterscheidet Spontanheilungen, die entweder vollständig anscheinend ohne augenscheinliche Ursachen erfolgen oder solche, die als Folge von sich auf die Tumorzellen schädlich auswirkenden äußeren Einflüssen eintreten. Es handelt sich um schädliche Einflüsse, wie entzündliche Infiltrationen, Wärme, Diathermie, den elektrischen Strom, Gefrieren des Gewebes mit Kohlendioxyd, künstliches Erysipel, Röntgenstrahlen usw. Auch sind Spontanheilungen des Primärtumors und von Metastasen nach teilweiser Operation beobachtet. Diese seltenen Heilungen erfolgen meist unter bindegewebiger Vernarbung.

Bei Selbstheilung von Primärtumoren handelt es sich nur um einzelne wenige Fälle, die beschrieben sind. So ist (nach Fischer (5) und Ribbert (11)) über die Spontanheilung eines Lymphosarkoms (Kaposi), eines Spindelzellsarkoms (Reichel), eines zottigen Harnblasentumors (Nitze), eines malignen Rectumadenoms (Rotter, Orth) berichtet. Auch ist die Ausheilung des Chorionepithelioms mehrfach beschrieben (Fleischmann und V. Franque), in einem Fall sogar trotz Metastasen in Lungen und Vagina. Weitere Fälle schildern Sauerbruch, Lebsche und Ewing.

Unter die Heilungsvorgänge bei Tochtergeschwülsten ist eigentlich der Untergang der Krebszellen in der Lunge nicht zu rechnen, da es sich ja noch nicht um eine Ansiedelung und Metastasenbildung der Krebszellen in der Lunge handelt. Das Zugrundegehen der Krebszellen in den Lungengefäßen und Kapillaren wird verhältnismäßig häufig beobachtet, insbesondere auch bei Chorion-

epitheliomen. Auch wird auf den Untergang von Tumorzellen in den Kapillaren der Leber, in den Lymphdrüsen und im Netz hingewiesen. Vor allem sind noch einige Fälle von guter Callusbildung bei Spontanfraktur infolge Metastasen osteoplastischer Karzinosen im Skelett zu erwähnen, die von Schmorl, Troell und Kienbeck beschrieben sind. Sie dürften jedoch in den meisten Fällen keine Ausheilungen der Metastasen sein, sondern die Ausheilung der Fraktur darstellen. Erstaunlich ist jedoch, daß diese Frakturen meist ohne Komplikationen so gut ausheilten, daß der Chirurg manchmal von der schon gestellten Diagnose „Knochenmetastasen oder Primärtumor im Knochen" abkam. Auf diese Tatsache weist insbesondere Erdheim (4) hin.

Über Heilungsvorgänge in Knochenmetastasen hat auch Erdheim an Hand eines Falles einer osteoklastischen Karzinose des Skeletts ausführlich berichtet. Er beobachtete bei einem malignen Ovarialzystom die Rückbildung der Knochenmetastasen und stellte fest, daß weitaus der größte Teil der Metastase bindegewebig ausheilen kann. Nach seiner Beschreibung werden die Heilungsvorgänge durch Rückbildung des Geschwulstgewebes eingeleitet. Diese Rückbildung erfolgt bei ihm erstens durch einfache Atrophie und zweitens durch Nekrose. Dann setzt der Ersatz durch Bindegewebe ein. Das Geschwulstgewebe wird nach außen, sogar in reichlicher Menge ins parostale Gewebe verdrängt. Der Höhepunkt der Ausheilung ist dann erreicht, wenn das fibröse Mark vollständig durch Fettmark ersetzt wird und zelliges Mark aufnimmt. Das osteoklastische Karzinom kann dann wieder einwuchern, die neugebildeten Knochenbälkchen wieder zerstören, bis sich das Bild der frischen Metastase wieder ergeben hat. Es kann jetzt der Heilungsvorgang wieder einsetzen und sich so dasselbe Hin und Her beliebig oft abspielen, ohne daß man im mikroskopischen Bild erkennen kann, ob man die erste oder eine spätere Ausheilung vor sich hat. Dieser Kampf zwischen Rückbildung und Vordringen des Krebses leuchtet im beschriebenen Fall bei Erdheim vollständig ein.

Im vorliegenden Fall handelt es sich im Gegensatz zu Erdheim um eine osteoplastische Karzinose des Skeletts. Ich möchte daher kurz auf das Bekannte über die Ursachen der Knochenbildung eingehen. Der Modus der Knochenneubildung bei osteoplastischer Karzinose wird meist so dargestellt, daß der neue Knochen auf metaplastischem und neoplastischem Wege gebildet wird. Als Ursachen zur Knochenneubildung hat von

Recklinghausen (10) in erster Linie eine venöse Hyperämie, hervorgerufen durch Verstopfung zahlreicher kleiner Venen durch Tumorthromben, in zweiter Linie einen chemischen Reiz angegeben. Dieser Auffassung hat sich im wesentlichen auch Fischer-Defoy angeschlossen. Sie wird aber allgemein nur beschränkt anerkannt, als ursächliches Moment von Axhausen (2) vollständig abgelehnt. Nach Lenzinger, Courvoisier und Kaufmann wird die Knochenneubildung durch einen entzündlichen Reiz ausgelöst. Sie nehmen an, daß diese entzündliche Reizung des Knochenmarks eine fibröse Umwandlung des Marks und dann eine Knochenneubildung hervorruft. Auch diese Ansicht wird durch Untersuchungen Axhausens widerlegt. Askanazy und Aßmann (1) halten primäre Knochennekrosen für die Hauptursache der Neubildung. Jedoch finden sich diese primären Nekrosen nicht in jedem Falle, so daß diese Theorie keine allgemeine Anerkennung, bei Axhausen sogar vollständige Ablehnung findet. Lang und Krainz (7), Laubmann (8) und andere sprechen von einem chemischen Reiz als wichtigster Ursache. Axhausen führt „die Hauptursachen der Knochenneubildungsvorgänge auf chemische, von den Karzinomzellen ausgehende und direkt den bindegewebigen Anteil des Karzinoms zur Verknöcherung anregende Agentien“ zurück. Auch andere sehen das auslösende Moment in chemischen Reizen, in den von den Karzinomzellen ausgehenden Einwirkungen unbekannter Natur (Goetsch (6) und Schmorl (13)).

Der 31 Jahre alte Mann (nach dem Krankenblatt der Medizinischen Klinik Tübingen, Prof. Koch) wurde am 21. 11. 1936 in stark reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand in die Klinik eingewiesen. Schon Anfang 1936 fühlte er sich nicht recht wohl, hatte aber die ersten richtigen Beschwerden erst im Juni 1936. Sie bestanden hauptsächlich in Appetitlosigkeit, unregelmäßigem Stuhlgang, Spannungsbeschwerden im Leib und Erbrechen. Im November 1936 bekam der Mann nach einem Dauerlauf heftige Stichschmerzen in halber Höhe des Rückens. Auch räusperte er eine Kleinigkeit helles Blut aus. Allmählich Steigerung der Beschwerden, ferner Schwarzfärbung des Stuhls und seltener Auftreten von rotem Blut im Stuhl. Keine Nachtschweiße, keine Temperaturen bemerkt.

Bei der Aufnahme in die Klinik sind Haut und sichtbare Schleimhäute anämisch blaß. Infolge der derbelastischen Spannung der Bauchdecken ist kein eindeutiger Tastbefund zu erheben. Das Blutbild ergibt eine Anämie von 43% Hb, die Zahl der roten

Blutkörperchen ist 1,98 Millionen. Sie sind leicht hyperchrom. Die Zahl der weißen Blutkörperchen ist 9400. Im Differentialblutbild lassen sich pathologische Zellen aus der myeloischen Reihe in geringer Zahl (Myeloblasten 3%, Promyelozyten 2%) nachweisen, ferner auch deutlich Normoblasten. Im Laufe der klinischen Behandlung sank der Hämoglobingehalt des Blutes zuerst trotz Transfusionen von durchschnittlich 450 ccm Blut bis auf 18% am 14. 12. 1936 ab, um dann jedoch nach weiteren Transfusionen wieder auf 86% am 1. 1. 1937 anzusteigen. Bis zum 7. 1. 1937 fiel er dann wieder auf 53% ab. Die Zahl der weißen Blutkörperchen nahm vom 21. 11. bis 12. 12. 1936 von 9400 auf 4900 ab, gleichzeitig wurde das Auftreten unreifer weißer Formen seltener. Die Zahl der Normoblasten blieb etwa dieselbe. Die Temperaturen bewegten sich zwischen 37 und 38 Grad. Am 8. 1. 1937 trat der Tod infolge Versagens des Kreislaufes ein.

Die Sektion (S.-Nr. 6/37) ergibt im wesentlichen etwa folgendes Bild (das Sektionsprotokoll ist sehr gekürzt):

Blasser Mann mit zierlichem Körperbau. Fettpolster und Muskulatur mäßig entwickelt.

Brustorgane: Auf dem Periost der Rippen, auf Ober- und Unterfläche des Zwerchfells feinste, flohstichartige Blutungen. Leichte serös-fibrinöse Pleuritis beiderseits. Lungenödem. Metastasen in den Lymphknoten am Lungenhilus. Erweiterung beider Herzkammern, Hypertrophie der rechten Kammer, Herzmuskelverfettung, Karzinose des Pericards. Auch auf dem Epicard sind feinste Blutungen zu finden.

Bauchorgane: Das Peritoneum zeigt feine Blutungen, ebenfalls ein Teil der Serosa der Gallenblase.

Scirrhöses Magencarcinom mit starker Stenosierung. Netzkarzinose, Ascites, Metastasen in den Lymphknoten der kleinen und großen Kurvatur, am Leberhilus und im Mesenterium. An einer Stelle ist das Quercolon dicht an den Magen herangezogen und seine Wand infiltriert.

Die Milz wiegt 240 g. Ihre Kapsel ist gespannt, mit feinen fibrinösen Auflagerungen. Schnitt: dunkelrot. Die Pulpa quillt leicht vor und ist abstreifbar, Resorptionsmilz mit starkem Blutabbau.

Karzinose der Pfortaderäste der Leber.

Karzinose des rechten Nierenhilus, Pyelitis rechts.

Gehirn: nicht seziert.

Knochensystem: Die Wirbelsäule ist zum großen Teil von grauweißen Flecken durchsetzt. Rotes Mark ist nur noch an wenigen Stellen zu sehen. Die Bälkchenstruktur der Wirbelkörper ist außerordentlich dicht und feinporig. In den Beckenknochen derselbe Befund. In einem kurzen Stück aus dem Schaft eines Oberschenkels regeneriertes rotes Knochenmark.

Mikroskopischer Befund.

Brustorgane:

Lunge: In fast allen Arterienästen teils Thromben von frischen Tumorzellen, teils Thromben in allen Zuständen der Obliteration bis zur vollständigen bindegewebigen Vernarbung der Gefäße. Oft sind in den Restkanälen frische Tumorthromben. Auch in den Venen und Lymphgefäßen Tumorthromben. In den Kapillaren befinden sich teilweise nackte große Kerne.

Lymphknoten am Lungenhilus: von Tumor durchsetzt.

Herzmuskel: Feintropfige Verfettung einzelner Muskelpartien. Im Pericard, besonders um Nerven, karzinomatöse Infiltration.

Bauchorgane:

Magen: Schleimhaut ersetzt von atypischer Epithelwucherung aus uncharakteristischen Zellen in kleinen Nestern. Submucosa stark bindegewebig verdickt, mit vereinzelten Epithelnestern. Muscularis verdickt. In ihr sowie in der Serosa kein Epithel nachzuweisen.

Diagnose: Scirrhöses Magencarcinom.

Milz: Äußerst blutreich, mit Erythrozyten von dunkelroter bis gelbroter Farbe. Phagozytose der Erythrozyten durch Pulpazellen. Lymphknötchen erhalten. Keine regenerative Knochenmarksbildung.

Leber: In den Pfortaderästen und von da eindringend in einzelne Leberkapillaren Nester von atypischen Epithelien (Siegelringformen). Keine Bildung von größeren Knoten, kein Untergang von Leberzellen. Hämosiderose der Sternzellen.

Niere: o. B.

Knochensystem: Die Untersuchungen konnten nur an einzelnen Wirbel- und Rippenstückchen durchgeführt werden, da nicht mehr Material zur Verfügung stand. Ferner konnte ein kleines Stück aus einem Oberschenkelschaft untersucht werden.

I. Wirbel: Es wurden zahlreiche Schnitte durch verschiedene Teilstücke der Wirbelkörper gemacht. Um jedoch die räumliche Verteilung ganz eindeutig zu erkennen, wurde auch ein ganzer Wirbel geschnitten. Die mikroskopische Beobachtung ergibt in den Wirbelkörpern folgende verschiedenen Bilder. Eine gewisse räumliche Anordnung dieser Bilder ist nur ungefähr zu erkennen. Ihre Verteilung jedoch deutet vielleicht auf eine herdförmige Anordnung hin.

1. Der Wirbelkörper enthält einmal Zentren von noch vollständig unreifem, atypischem Geschwulstgewebe. Die Krebszellen sind klein, liegen regellos durcheinander und haben

teils klare, gut färbbare, teils mehr oder weniger verschwommene Kerne. Sie sind in meist gut ausgebildetes Stroma eingebettet. Ihre Nester und Herde sind in die Höhlen zwischen den Knochenbälkchen eingelagert. Im Zentrum eines Herdes sind die Knochenbälkchen in vereinzelten Nestern vollständig aufgelöst, so daß man an diesen eng umgrenzten Stellen von Karzinomgewebe mit osteoklastischem Charakter sprechen könnte. Die Ränder dieser wenigen Herde sind aber schon wieder mit einem Netz jungen Knochens versehen.

Zum andern ist in wesentlichen Partien das Krebsgewebe massig zusammengedrängt, die Zellkerne sind flau und verschwommen, eine Struktur und Geschwulststroma ist kaum zu erkennen. Gefäße fehlen, die Krebszellen sind nekrotisch. Als Gürtel um diese nekrotischen Bezirke findet sich lokkeres, weitmaschiges Bindegewebe, das reichlich Makrophagen, Zellen mit blasig aufgetriebenem Plasmaleib und verhältnismäßig kleinen Zellkernen, enthält. Diese lockeren Bindegewebsstränge gehen in die benachbarten dichten Bindegewebsmassen über, welche an die nekrotischen Geschwulstnester grenzen.

Im allgemeinen liegt das lebende und abgestorbene Geschwulstgewebe in einem gleich stark entwickelten Netz von jungen, neugebildeten und alten, zum Teil zernagten Knochenbälkchen. Auch die alten Bälkchen haben über ihre ganze Oberfläche hinweg neuen primitiven Knochen aufgelagert. Dieser junge Knochen ist vom alten überall deutlich zu unterscheiden. Der alte Knochen hat einen geordneten Aufbau, zeigt schön die gleichmäßige Lamellierung, die gleichmäßige Anordnung der Knochenzellen. In ihm sind die Ausläufer der Knochenzellen klar zu erkennen. Er ist gleichmäßig verkalkt und zeigt daher eine schöne violettrote Färbung. Der junge Knochen dagegen zeigt noch keinerlei Struktur, keine Lamellierung. In ihm sind die Knochenzellen wirr durcheinander regellos angeordnet, die Knochenhöhlen sind ungleichmäßig groß, die Knochenzellen darin erscheinen noch nicht ganz ausdifferenziert. Sie zeigen auch noch keinerlei Ausläufer, da sie durch ihr viel zahlreicheres Vorhandensein meist aneinander grenzen. Der junge Knochen ist meist noch weniger kalkhaltig, dunkelblau gefärbt und lockerer. Auch sieht man hier sich neubildenden Knochen, der zum Teil noch kalkfrei ist. Ein Endost ist nur teilweise vorhanden. Seine Zellen sind meist lang und schmal. Nur an einzelnen wenigen Stellen sind sie kubisch und rundlich und bilden eine teilweise unterbrochene Kette am Knochensaum. Vielfach liegt der Knochen auch nackt in der Geschwulst. Fast überall ist ein schmaler, zarter Osteoidsaum um den neugebildeten Knochen zu erkennen. Die jungen Knochenbälkchen zeigen in der Richtung ihres Verlaufs keinerlei Anpassung an die statischen Anforderungen

des Wirbels. Sie sind vielmehr regellos und wirr durcheinander zwischen die alten Bälkchen eingelagert. Über den Modus der Knochenentstehung ist aus diesen Bezirken kein klares Bild zu entnehmen.

2. An die lebenden oder abgestorbenen Geschwulstnester stoßen dichte Bindegewebsmassen. Die Übergänge sind an den nekrotischen Stellen des Krebses allmähliche, an den nicht abgestorbenen Geschwulstnestern jedoch sind sie unvermittelter. Diese Grenzgegenden stellen Gebiete dar, in denen die Resorption der Zerfallsprodukte der Krebszellen durch die Makrophagen erfolgt. Die Markräume zwischen den jungen und alten Knochenbälkchen sind vollständig mit Bindegewebsfasern ausgefüllt. Die Fasern sind teilweise lang und haben schmale, spindelförmige Zellen und Kerne, teilweise sind sie kürzer und besitzen mehr rundliche Zell- und Kernformen, teilweise lassen sie keine Kerne mehr erkennen. An den Übergängen einerseits zum Geschwulstgewebe, andererseits zum normalen Knochenmark sind sie meist kürzer und aufgelockert, während sie in der Mitte der Bindegewebsmassen meist lang, kernlos und straffer sind. An den mehr kurzen Fasern mit rundlicheren Zellformen ist ersichtlich, wie sie an den Übergängen einerseits zu Knochenmarksretikulum, andererseits zu Geschwulststroma werden. In einzelnen Kapillaren und Gefässen sind Überreste von Tumorzellen und solche selbst als Thromben zu sehen. An einzelnen Stellen sind jedoch auch reichlich Gefäße vorhanden, die teilweise gut gefüllt sind.

   Die Spongiosa setzt sich auch hier wie vorher aus jungen und alten Bälkchen zusammen. Auch zeigen sie keinerlei Anordnung in ihrer Verlaufsrichtung. An einzelnen Stellen finden sich in diesen Bindegewebsmassen verschiedene Stadien der Knochenneubildung. Einzelne Fasern sammeln sich zu Bündeln. Die Bindegewebszellen und einzelne „Wanderzellen" scheinen zu knochenbildenden Zellen zu werden, jedenfalls bildet sich unter Verschmelzung und Hyalinisierung der Fasern und unter Kalkabscheidung der neue Knochen. So entsteht hier der Knochen auf dem Wege der Metaplasie. Kalkfreie Stadien sind zum Teil noch vorhanden. Die Knochenbildung ist besonders an dem Übergang zum Knochenmark, aber auch zum Geschwulstgewebe häufiger. Zwischen den einzelnen Bindegewebsfasern liegen teilweise rote, seltener weiße Blutkörperchen, bezw. ihre Vorstufen eingelagert. Vereinzelt sind auch noch einzelne Tumorzellen und Wanderzellen zu finden.

3. Die Randzonen der Wirbel enthalten stellenweise blutbildendes Mark, das mehr oder weniger nach innen zu vordringt. Es ist wie das Geschwulst- und das Bindegewebe ebenfalls in ein dichtes Netz junger und alter Knochenbälkchen eingebettet. Der Aufbau des Knochens ist vollkommen

derselbe, wie er vorher beschrieben wurde. Auch sieht man hier sich neubildenden Knochen, der zum Teil noch kalkfrei ist. Durch die Knochenneubildung erscheint die Corticalis meist verstärkt, sie ist jedoch auch stellenweise unterbrochen. Das junge Knochengeflecht ist außen vielleicht etwas dichter, was wohl den statischen Anforderungen an den Wirbelkörper entsprechen würde. Endostzellen und Osteoplasten sind hier vielleicht etwas häufiger zu finden. Nur vereinzelt entdeckt man in den Gefäßen Tumorzellen.

Das blutbildende Mark enthält verhältnismäßig mehr Vorstufen der weißen Blutkörperchen, so daß die Vorstufen der roten Blutkörperchen wesentlich zurückzutreten scheinen. Untersucht man das pastorale Gewebe genauer, so findet man an einzelnen Wirbelschnitten im die Wirbel umgebenden Bindegewebe vereinzelte, zum Teil nekrotische Tumorzellhaufen. Der Knochensaum des Wirbels ist durchbrochen, die Geschwulstnester ragen ins umliegende Gewebe. Knochenneubildung im umgebenden Bindegewebe ist nicht zu finden.

II. Rippen: Es wurden Schnitte durch verschiedene Rippenstücke gemacht und überall ungefähr derselbe Befund wie in den Wirbeln erhoben. Die räumliche Verteilung der einzelnen Bilder, Geschwulstgewebe, Bindegewebsmassen und Knochenmark, ist nicht so herdförmig angeordnet wie in den Wirbeln. Ein klares Bild über die Anordnung ist nicht zu erhalten, da die Rippenstückchen zu klein sind.

Dicht unter dem Periost der Rippe ist neugebildeter, dunkelblauvioletter Knochen zu erkennen. In der Corticalis finden sich längliche Hohlräume, in denen teilweise noch lebende und nekrotische Tumorzellen in geringer Anzahl liegen und die teilweise mit wenig Bindegewebsfasern ausgestattet oder leer sind. Die leeren Höhlen sind mit einem Endost aus langen, schmalen Zellen ausgekleidet. An manchen Stellen findet sich auch Knochenneubildung an den Höhlenrändern.

Auch im parostalen Gewebe der Rippe liegen einzelne Krebszellen zerstreut oder in Häufchen angeordnet. Sie sind zum Teil nekrotisch oder schon wieder im Begriff, durch Bindegewebe ersetzt zu werden. Sie sind im allgemeinen eng an das Periost herangedrängt.

III. Oberschenkelschaft: Die untersuchte Stelle im Femur ist zur Beurteilung des Falles wenig brauchbar, da sie zu klein ist. Im vorliegenden Schnitt liegt in den Markräumen lockeres Geschwulstgewebe mit demselben Charakter wie in Wirbel und Rippe. Bindegewebsmassen und gesundes Knochenmark ist hier nicht zu finden. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß im übrigen Oberschenkelschaft keine Heilungs- und Rückbildungsvorgänge einsetzten. Die Knochenneubildung ist ebenfalls reichlich vorhanden, so daß ein dichtes Netz von jungen und alten Bälkchen sich gebildet hat.

Im vorliegenden Fall handelt es sich also um eine Karzinose des Skeletts im Anschluß an ein scirrhöses Magenkarzinom. Die Karzinose hat in fast allen untersuchten Skeletteilen zu starker Knochenneubildung geführt. Vorgänge des Knochenabbaus sind nur ganz vereinzelt zu beobachten, mehrkernige Osteoklasten sind überhaupt nicht zu sehen. Äußerlich sichtbare Formveränderungen des Skeletts sind nicht zu erkennen. Makroskopisch fallen in den Wirbelkörpern die weißlich-grauen Flecken und eine außerordentlich dichte und feinporige Bälkchenstruktur auf. Mikroskopisch stellen sich diese Flecken als mehr oder weniger dichte Bindegewebsmassen in den Knochenhöhlen heraus. Das verdichtete Knochenbälkchennetz ist durch den osteoplastischen Charakter der Karzinose zu erklären. Geschwulstgewebe und blutbildendes Mark ist auch in den Maschen des neugebildeten Knochennetzes nur wenig vorhanden und beide treten hinter den Fasermassen erheblich zurück.

Die bei den vorliegenden mikroskopischen Bildern zuerst auftauchende Frage ist die nach der Herkunft der Bindegewebsmassen und dem mangelnden Vorhandensein von Geschwulstgewebe im Knochen bei einer Karzinose des Skeletts. Es besteht kein Zweifel, daß es sich hier um selten beobachtete Rückbildungs- und Heilungsvorgänge von Knochenmetastasen handelt. Wie schon eingangs erwähnt, hat auch Erdheim schon ähnliche Vorgänge beobachtet und beschrieben. Seine Ausdeutung der Vorgänge der Rückbildung und Heilung trifft wohl auch in dem hier vorliegenden Fall im großen Ganzen zu. Der einzige wesentliche Unterschied der beiden Fälle ist nur der, daß es sich bei Erdheim um eine osteoklastische und hier um eine osteoplastische Karzinose mit den sich daraus ergebenden Folgerungen handelt. Dort finden sich vollständig spongiosafreie Räume in den Wirbelkörpern und hier haben wir ein dichtes Netz von jungen und alten Knochenbälkchen. Dort als Endergebnis im wesentlichen Abbau, hier Umbau und vor allem Neubildung der Knochensubstanz.

Der Vorgang der Rückbildung und Heilung ist etwa folgender: Als Erstes war die primäre metastatische Ansiedelung der Krebszellen in den Skeletteilen erfolgt. Die Tumorzellen sind wohl, wie im allgemeinen bei ähnlichen Fällen, auf dem Blutwege zum Knochensystem gelangt und bildeten dann die osteoplastischen Metastasen. Die erfahrungsgemäße und einleuchtende Beobachtung, daß weiche (medulläre) Karzinome osteoklastischen

und harte (scirrhöse) Karzinome osteoplastischen Knochenmetastasen entprechen (nach Dietrich (3)), bestätigt sich auch hier: Das scirrhöse Magenkarzinom bildet osteoplastische Tochtergeschwülste. Die Knochenneubildung setzt in der Spongiosa stark ein und das Krebsgewebe ist in die dazwischen liegenden Höhlen eingebettet. Analog zu Erdheim beginnt die Rückbildung einmal mit einem gewissen Zellschwund, zum andern mit Nekrose der Krebszellen. Die Atrophie tritt jedoch wesentlich in den Hintergrund. Die atrophischen Zellen werden vom wuchernden Stroma bindegewebig ersetzt. Größere Gebiete des Tumorgewebes jedoch werden nekrotisch. Die Zellen sind verschwommen und zerfallen. Um diese abgestorbenen Gebiete findet sich lockeres Bindegewebe, in dem Makrophagen und Histiozyten den Abtransport der Zerfallsprodukte besorgen. Diese Makrophagen dringen immer mehr gegen das nekrotische Gewebe vor, die Bindegewebsfasern folgen nach und so wird allmählich das gesamte nekrotische Gewebe resorbiert und durch Fasermark ersetzt. Das Bindegewebe nimmt dann weite Gebiete der Metastasen ein und blutbildendes Mark beginnt, sich wieder einzulagern. Dieses Mark scheint voll funktionstüchtig zu sein. Fettmark ist nur selten zu finden. So kann der Vorgang der Metastasenbildung und ihrer Ausheilung sich schon oft wiederholt haben. Auch ist aus dem mikroskopischen Bild nicht zu erkennen, was zu älteren oder jüngeren Krebszellansiedelungen gehört und was alt oder neu ausgeheilt ist.

Die Vorgänge der Rückbildung und Heilung können in einem einzelnen und in mehreren Herden eingesetzt haben. In jedem Herd bildete sich eben ein Bindegewebskern, nachdem das nekrotische Krebsgewebe resorbiert und verdrängt wurde. Diese Kerne wurden dann immer größer und verschmolzen zuletzt zu einem großen Bindegewebsmassiv. Um dieses Narbenzentrum herum finden sich dann in den äußeren Bezirken des Wirbelkörpers Gebiete mit blutbildendem Mark und mit lebendem und totem Geschwulstgewebe. Auch sind in einzelnen Narbenmassen noch einzelne lebende oder tote Krebszellen eingelagert. Es muß dabei besonders betont werden, daß das Tumorgewebe in seinen verschiedenen Stadien nicht von derselben Krebsansiedlung herzustammen braucht. Es erscheint vielmehr sehr wahrscheinlich, daß ältere und jüngere Metastasenbildungen und ihre Ausheilungen in den Wirbeln anzunehmen sind. Der jetzige Zustand der räum-

lichen Verteilung von Krebsgewebe, Bindegewebe und Knochenmark läßt daher noch keinerlei Schluß auf ein räumliches Fortschreiten der Rückbidung in bestimmter Richtung zu.

Daß der Vorgang der Rückbildung von einzelnen Herden ausgeht und über den Weg der Nekrose und Resorption der Krebszellen erfolgt, zeigt ein Zufallsbefund an einem zweiten, zufällig verfügbaren Fall in den Anfängen ganz klar und eindeutig:

> In dem mikroskopischen Schnitt durch den Wirbelkörper mit der Metastase eines Prostatakarzinoms bei einem 87 Jahre alten Patienten (Sektions-Nummer 68/37) finden wir osteoklastisches Karzinomgewebe mit stark infiltrativem Wachstum. Die atypischen Epithelzellen sind dicht in ein gut erkennbares Stroma eingelagert. An einer Stelle entdeckt man im Krebs eine große Insel, die in ihrem Zentrum aus einwandfrei nekrotischem Karzinomgewebe besteht. Die Zellkerne sind verschwommen und schlechter färbbar. Die klaren Zellgrenzen fehlen, so daß die Zellen im Vergleich zu den noch lebenden Krebszellen eindeutig als nekrotisch zu erkennen sind. Um dieses Zentrum herum liegt ein Ring, der aus einem zarten Netz von Bindegewebsfasern besteht. Die Zwischenräume zwischen diesen Fasern sind mit einer schwach färbbaren Flüssigkeit gefüllt, in der Histiozyten und Makrophagen die Zerfallsprodukte des abgestorbenen Gewebes resorbieren. Diese Zellen sind besonders am Rand der Nekrose häufig und dringen gegen das tote Gewebe vor. Nach außen zu werden die Bindegewebsfasern dichter und straffer und grenzen so den Herd gegen das umliegende Krebsgewebe ab. Sehr auffällig ist an dieser Grenze ein dichtes Netz von Kapillaren und Gefässen, das wohl der Resorption des nekrotischen Gewebes dient. Das lebende Krebsgewebe ist jedoch schon wieder so weit vorgedrungen, daß fast alle Gefäße von Tumorzellen umgeben sind. Außer dieser einen großen Insel finden sich noch zwei wesentlich kleinere, in denen aber keinerlei nekrotisches Gewebe mehr vorhanden ist. Sie bestehen im wesentlichen nur noch aus Bindegewebsfasern und enthalten am Rand reichlich Gefäße.

Dieser Schnitt läßt eine Deutung ohne weiteres zu: Ein eng umschriebener Bezirk des Krebses ist aus irgendeinem Grund nekrotisch geworden. Im Anschluß an diese Nekrose treten Makrophagen auf, die das tote Gewebe resorbieren. Gleichzeitig mit der Resorption erfolgt der bindegewebige Ersatz des abgestorbenen Krebses. Dieser Zufallsbefund an einem zweiten Fall zeigt zweifellos die ersten Stadien einer Rückbildung, die im zuerst beschriebenen annähernd bis zu einer Ausheilung führte. So ist der Weg der Rückbildung über Nekrose und Resorption ganz unzweifelhaft.

Wie schon vorher angedeutet, sagt das mikroskopische Bild nichts darüber aus, ob es sich um die erste Metastasenbildung und -rückbildung oder um eine spätere handelt. Ebenso läßt sich natürlich auch nicht entscheiden, ob das blutbildende Mark in den Randzonen der Wirbel noch das ursprüngliche, vom Krebs verschonte Mark ist, oder ob es im Rahmen der vollständigen Ausheilung wieder neu gebildet wurde. Wo kleine Blutbildungsherde im Fasermark liegen, können sie wohl hier nach Resorption des Krebses neugebildet sein. Es ist aber immerhin daran zu denken, daß sie die Reste des ursprünglichen Markes sein könnten. Eine Wiederbildung ist eben schwer zu beweisen. Es ist jedoch sehr auffällig, daß sich das Knochenmark in einem ebenso dichten Netz von jungen und alten Knochenbälkchen befindet wie das Krebs- oder Bindegewebe selbst. Die Entstehung des neuen Knochens in diesen Gebieten ist auf zweierlei Weise möglich. Einmal kann er durch direkten örtlichen Einfluß des Krebses entstanden sein, das heißt: es war vorher Krebsgewebe an der Stelle, wo jetzt das Knochenmark liegt, und die Krebszellen haben durch direkte lokale Anwesenheit die Knochenneubildung verursacht. Das würde dann an dieser Stelle eine vollständige Ausheilung bis zum funktionstüchtigen Knochenmark bedeuten. Die andere Möglichkeit ist die, daß der junge Knochen indirekt, nicht durch örtlichen Einfluß, sondern sozusagen durch „Fernwirkung" des Krebsgewebes entstanden ist. Das Krebsgewebe wäre nur in der Nähe gewesen und so könnte das Blutbildungsmark ein Überbleibsel des ursprünglichen Markes sein. Die erste Möglichkeit erscheint jedoch beinahe wahrscheinlicher. Es sind aber keinerlei absolut sicheren Anhaltspunkte gegeben, welche die Annahme einer Neubildung des Markes erfordern und rechtfertigen würden.

Eine weitere Frage ist die nach der Ursache der Entstehung der Nekrose, denn die Nekrose scheint doch im wesentlichen die Rückbildungs- und Heilungsvorgänge einzuleiten, was insbesondere auch aus dem zweiten Fall hervorgeht. Im allgemeinen dürfte die Ursache ein irgendwie gestörter Stoffwechsel der Zellen sein, so daß diese wegen zu schlechter Ernährung absterben. Bei dieser Annahme müßten also die zahlreichen Gefäße um den Heilungsherd im zweiten Fall erst eingewachsen sein, nachdem die Nekrose eingeleitet und vollständig war. Dafür, daß Ernährungsstörungen die Ursachen zur Nekroseenstehung im wesentlichen bilden, spricht auch die Tatsache, daß der Krebs

um die entstandenen Gefäße herum schon wieder infiltrativ vorwächst, so daß diese fast alle wieder von Krebszellen umgeben sind, weil hier die Ernährungsbedingungen wieder sehr gute sind. Was die Ernährungsstörungen nun verursacht, scheint eine unlösbare Frage zu sein, so daß die eigentliche Ursache der Nekroseentstehung erst nicht klar ist. Auch dürften wohl neben diesen Störungen im Ernährungs- und Gewebsstoffwechsel noch andere Kräfte, vielleicht allgemeine Abwehrkräfte des Gesamtorganismus oder spezielle des Knochensystems, eine gewisse Rolle spielen oder vielleicht mit den Ernährungsstörungen in ursächlichem Zusammenhang stehen. Insbesondere deutet die Verschiedenartigkeit der Weiterentwicklung der beiden beschriebenen Fälle vielleicht darauf hin, daß zur vollständigen oder beinahe vollständigen Ausheilung eine Art Disposition vorhanden sein muß. Es ist wohl nicht anzunehmen, daß der nicht ausgeheilte, aber den Beginn der Ausheilung zeigende Fall etwa nur weniger Zeit zur Ausheilung gehabt hat als der beinahe ausgeheilte. Vielmehr müssen wohl im ersten, beinahe ausgeheilten Fall sich allgemeine Abwehrkräfte zumindest im Knochensystem gebildet haben, die einmal das Wiedereindringen der Krebszellen verhindert und die Ausheilung soweit vorgetrieben haben. Im zweiten Fall fehlten diese Kräfte. Man kann vielleicht daran denken, daß der Organismus des erst 31 Jahre alten Mannes noch verhältnismäßig widerstandsfähig war im Vergleich zu dem des 87-Jährigen und mit dadurch die Ausheilung im Knochensystem ermöglichte. Es müßte sich natürlich um Widerstandskräfte handeln, die sich insbesondere mit dem Krebs im Knochensystem auseinandersetzen könnten. Ich möchte hier ausdrücklich betonen, daß für das hier Angedeutete eigentlich keinerlei Beweise oder Anhaltspunkte gegeben sind und alles daher nur mit größter Vorsicht zu betrachten ist.

In diesem Zusammenhang ist noch darauf hinzuweisen, daß wir laut histologischem Befund im ausführlich beschriebenen Fall auch einen Untergang der Krebszellen in der Lunge beobachten konnten. Es muß jedoch von vorneherein unterschieden werden, daß in den Lungen überhaupt keine Ansiedelung der Krebszellen erfolgte, während insbesondere im Wirbel nach vorheriger regelrechter Metastasenbildung die Rückbildung über Massennekrose und Resorption einsetzte. Jedoch deutet der Untergang der Krebszellen in den Lungen in demselben Fall auch auf eine gewisse Abwehrfähigkeit des Organismus hin.

Erdheim hebt noch als besonders auffällige Beobachtung hervor, daß „die riesigen zentralen Narbenmassen“ in seinem Fall „nicht wieder von Karzinomgewebe besiedelt werden, obwohl sie sehr oft viele und weite, stellenweise sehr gut gefüllte Gefäße besitzen“. Er faßt diese Beobachtung so auf, „als ob dort in dem Geschwulstgewebe geradezu schädliche Stoffe vorhanden“ wären, und spricht von einer „lokalen Immunität der Narbenmasse gegen das Karzinom“. In dem hier beschriebenen Fall kann man dieselbe Beobachtung machen und die Annahme einer Art Immunität scheint gerechtfertigt. Daß diese Immunität aber wieder nicht in jedem Falle zu entstehen braucht, zeigt der zweite Fall, in dem das Bindegewebe mindestens noch keinen Hinderungsgrund zum Wiedereindringen des Karzinoms darstellt. Die lokale Immunität fehlt also noch, obwohl Makrophagen und Wanderzellen vorhanden sind. Es muß daher angenommen werden, daß gewisse Vorbedingungen zur Bildung dieser Immunität notwendigerweise erfüllt sein müssen, um das Narbengewebe vor dem infiltrativen Vordringen des Krebsgewebes zu schützen. Bei diesen Voraussetzungen dürften wohl auch wieder die allgemeine Reaktionslage und eine gewisse Disposition des Gesamtorganismus eine Rolle spielen.

Die Tatsache, daß Rückbildungs- und Heilungsvorgänge von Knochenmetastasen bis zu gewissen Graden, natürlich nie vollständig, möglich sind und vorkommen, erhält ihre Bedeutung erst darin, daß Spontanfrakturen bei Metastasen einer malignen Geschwulst oder einem Primärtumor selbst im Knochensystem möglich sind, bei denen bei der mikroskopischen Untersuchung eines etwaigen Operationspräparates von Geschwulstgewebe nur wenig oder nichts mehr zu finden ist, man vielmehr nur vermehrte Knochenbälkchen und große Narbenmassen findet. Auch sind diese Kenntnisse klinisch wichtig im Hinblick auf die Möglichkeit einer Ausheilung einer durch Knochenmetastasen hervorgerufenen Fraktur.

Über die Häufigkeit solcher Spontanrückbildungen von Knochenmetastasen ist verhältnismäßig wenig bekannt. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß sie vielleicht häufiger sind, als man bisher gedacht hat, wenn sie auch wohl zahlenmäßig für die Klinik keine große Rolle spielen dürften. Zur einwandfreien Feststellung dieser Häufigkeit wäre jedoch eine systematische Untersuchung vieler Fälle notwendig, um an Hand einer statistischen Zusammenstellung einen ungefähren Überblick zu erhalten.

Zusammenfassung.

1. Es wird ein Fall von osteoplastischer Karzinose des Skeletts mit Rückbildungs- und Heilungsvorgängen beschrieben und auf die klinische Bedeutung hingewiesen.
2. Es wird an Hand des beschriebenen Falles und unter Hinweis auf einen zweiten Fall gezeigt, daß diese Rückbildungs- und Heilungsvorgänge im allgemeinen herdförmig durch Nekrose und Resorption der Krebszellen eingeleitet und durch bindegewebigen Ersatz vervollständigt werden.
3. Es wird auf die Möglichkeit von Ernährungsstörungen als Ursachen der Nekroseentstehung hingewiesen mit dem Zusatz, daß zur weiteren annähernd vollständigen Ausheilung der Metastasen noch unbekannte Vorbedingungen, wie vielleicht das Vorhandensein von Abwehrkräften, erfüllt sein müssen.
4. Auf die Entstehung einer Art lokalen Immunität des entstandenen Narbengewebes gegen das Karzinom (nach Erdheim) wird hingewiesen und dabei betont, daß diese Immunität anscheinend nicht in allen Fällen entsteht.
5. Es wird vermutet, daß solche Spontanrückbildungen von Knochenmetastasen häufiger sind, als sie bisher beobachtet wurden und eine systematische Untersuchung vieler Fälle von Knochenmetastasen zur Feststellung der tatsächlichen Häufigkeit für notwendig gehalten.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Dozent Dr. W. Schmidt für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei dessen Ausarbeitung, ferner Herrn Professor Dr. Dietrich für die Berichterstattung herzlich danken.

Literaturverzeichnis.

1. Aßmann, H., Virchows Archiv, Bd. 188, S. 32, 1907.
2. Axhausen, G., Virchows Archiv, Bd. 195, S. 358, 1909.
3. Dietrich, A., Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Band II, Ausgabe 1934, S. 378.
4. Erdheim, J., Virchows Archiv, Bd. 275, S. 383, 1929.
5. Fischer, B., Allgemeine Geschwulstlehre, S. 1736.
6. Goetsch, W., Beiträge zur pathologischen Anatomie, Bd. 39, S. 218, 1906.
7. Lang, F. J., Krainz, W., Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, Bd. 28, S. 526, 1922.
8. Laubmann, W., Virchows Archiv, Bd. 285, S. 169, 1932.
9. Müller, B., Virchows Archiv, Bd. 249, S. 305, 1924.
10. v. Recklinghausen, F., Die fibröse Ostitis usw. Festschrift zu R. Virchows 71. Geburtstage 1891.
11. Ribbert, H., Allgemeine Geschwulstlehre, zweite Auflage, S. 109, 1914.
12. Schmidt, W., Über die Ursachen der Knochenneubildung bei der osteoplastischen Karzinose des Skeletts, Beiträge zur pathologischen Anatomie, Bd. 99, Heft 2, S. 233, 1937.
13. Schmorl, G., Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft, S. 89, 1908.

Lebenslauf.

Am 1. Januar 1914 bin ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Max Goerlich und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Votteler in Reutlingen/Württ. geboren. Von meinem 7. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Elementarschule in Reutlingen. Anschließend kam ich an das Realgymnasium Reutlingen (jetzige Friedrich List-Schule), um an Ostern 1932 mit der Reifeprüfung meine Schulbildung abzuschließen.

Vom Sommersemester 1932 bis einschließlich Sommersemester 1934 widmete ich mich an der Universität Tübingen dem Studium der Medizin, um am 2. August 1934 die ärztliche Vorprüfung abzulegen. Vom 1. 10. 1934 bis 12. 10. 1935 diente ich freiwillig bei der damaligen 2./A.R. Ulm, Ulm/Donau und wurde als Unteroffizier und Reserveoffizieranwärter entlassen. Vom Wintersemester 1935/36 bis einschließlich Wintersemester 1937/38 setzte ich mein Medizinstudium an der Universität Tübingen fort. Durch Erlaß des Reichsinnenministeriums wurde mir meine einjährige freiwillige Heeresdienstzeit mit einem Halbjahr auf mein Studium angerechnet.

Ich habe am 27. Mai 1938 in Tübingen das medizinische Staatsexamen bestanden.

Helmut Goerlich.